临床研究

60岁以上冠心病合并糖尿病患者的静息心率与血糖水平的相关性

梁东亮[1],李小鹰[1],王 林[2],徐 浩[3],拓西平[4],蹇在金[5],王晓娜[1],恽吉利[6],张 旭[6],王斯悦[7]

[1]中国人民解放军总医院老年心血管病科,北京 100853;[2]天津医科大学附属二院老年病科,天津 300010;[3]北京西苑医院心内科,北京 100091;[4]第二军医大学附属长海医院老年医学科,上海 200034;[5]中南大学湘雅附属二院老年医学科,湖南 长沙 410013 ;[6]武警总医院门诊部,北京 100039;[7]首都医科大学卫生管理与教育学院,北京 100069

摘要:目的 分析老年冠心病合并糖尿病患者的静息心率(RHR)控制水平与血糖水平的相关性,为老年冠心病患者二级预防的有效实施提供参考。 **方法** 入选在2011年4~7月全国21个省市165家医院门诊就诊的老年冠心病合并糖尿病患者(≥60岁)1336例,收集入选患者的一般临床资料及实验室检查指标,按照患者RHR控制水平将患者分为3组:Ⅰ组(RHR<70次/min,n=372)、Ⅱ组(RHR:70~79次/min,n=533)、Ⅲ组(RHR≥80次/min,n=431);记录各组相关临床资料及血糖控制情况,比较各组血糖控制目标或达标情况的差异,分析RHR与血糖指标的相关性,并利用二分类非条件Logistic回归方程探讨不同RHR控制水平与血糖控制或达标情况的关系。**结果** Ⅰ组、Ⅱ组、Ⅲ组患者在总体人群、男性、女性患者中HbA1c水平均存在统计学差异(F=15.436,24.270,12.340,P<0.05),从Ⅰ组到Ⅲ组HbA1c水平依次增升高;3组患者亦在总体人群、男性、女性患者中的血糖达标率存在统计学差异(χ^2=13.471,6.752,6.522,P<0.05),Ⅲ组的血糖达标率均低于Ⅰ组;Pearson相关分析分析显示,RHR分别与空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1C)呈正相关(r=0.058,0.085,0.084,P<0.05),多元线性回归分析提示RHR分别与FPG、2hPG、HbA1C呈独立正相关(β=0.075,0.018,0.099,P<0.05);多因素Logistic回归方程显示,与RHR<70次/min比较,RHR≥80次/min在总体人群、男性、女性患者中血糖未达标的风险值(OR)分别为1.99(95%CI:1.23~2.37,P<0.05)、1.81((95%CI:1.17~2.77,P<0.05)、2.18(95%CI:1.12~3.74,P<0.05)。**结论** RHR增高可能与老年冠心病合并糖尿病患者血糖增高呈正相关,可能增加了患者血糖不达标的发生风险,临床应当积极控制此类高危患者的RHR水平,以利于患者血糖控制及促进冠心病二级预防的有效实施。

关键词:冠心病;门诊患者;糖尿病;静息心率;血糖达标率

Correlation between resting heart rate and blood glucose level in elderly patients with coronary heart disease and diabetes mellitus

LIANG Dongliang[1], LI Xiaoying[1], WANG Lin[2], XU Hao[3], TUO Xiping[4], JIAN Zaijin[5], WANG Xiaona[1], YUN Jili[6], ZHANG Xu[6], WANG Siyue[7]

[1]Department of Geriatric Cardiology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; [2]Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300010, China; [3]Department of Cardiology, Xiyuan Hospital, Beijing 100091, China; [4]Department of Geriatrics, Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200034, China; [5]Department of Geriatrics, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; [6]Out-patient Department, Armed Police General Hospital, Beijing 100039, China; [7]Capital Medical University School of Health Management and Education, Beijing 100069, China

Abstract: Objective To explore the correlation between resting heart rate (RHR) and blood glucose level in elderly patients with coronary heart disease (CHD) complicated by diabetes mellitus. **Methods** Between April and July, 2011, a total of 1336 outpatients over 60 years of age recruited from 165 hospitals were asked to complete a questionnaire and received blood glucose and RHR examination. According to baseline RHR, the patients were divided into 3 groups with HRH <70 min^{-1} (group I, 372 cases), between 70 and 79 min-1 (group II, 533 cases), and ≥80 min^{-1} (group III, 431cases) for analysis of the relationships of RHR with blood glucose control rate. **Results** HbA1c levels in the total, male and female patients differed significantly among the 3 groups (F=15.436, 15.436, and 24.270, respectively, P<0.05), and increased in the order from group I to group III. Blood glucose control rate in the total, male and female patients also differed significantly among the 3 groups (χ^2=13.471, 6.752, and 6.522, respectively, P<0.05), and was significantly lower in group III than in group I (P<0.05). RHR was found to positively correlate with FPG, 2hPG and HbA1c by Pearson correlation analysis (r=0.058, 0.085, and 0.058, respectively; P<0.05) and multiple linear regression analysis (β =0.075, 0.075, and 0.018, respectively; P< 0.05). Multivariable logistic regression equation

收稿日期:2016-02-07

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973)项目(2012CB517503)

Supported by National Basic Research Program of China (973 Program) (2012CB517503).

作者简介:梁东亮,在读博士研究生,主治医师,E-mail: ldl_41@163.com

通信作者:李小鹰,主任医师,教授,博士生导师,E-mail: lixy301@yahoo.com.cn

showed that compared with patients with RHR <70 min^{-1}, the total, male and female patients with RHR ≥80 min^{-1} had OR values of blood glucose control failure of 1.99 (95% CI: 1.23-2.37, *P*<0.05), 1.81 (95% CI: 1.17-2.77, *P*<0.05), and 2.18 (95% CI: 1.12-3.74, *P*<0.05), respectively. **Conclusions** RHR in elderly CHD patients with MD is positively correlated with their blood glucose level, and an increased RHR is associated with an increased risk of poor blood glucose control. Rigorous RHR control in such high-risk patients may prove beneficial for both blood glucose control and secondary prevention of CHD.

Key words: coronary heart disease; outpatients; diabetes mellitus; resting heart rate; blood sugar success rate

糖尿病是冠心病重要的危险因素之一，相关流行病学调查数据显示，冠心病患者中合并糖尿病的比例呈现逐年增高趋势，Hofsten等[1]报道了冠心病患者中有高达52.9%的患者合并有糖尿病，国外的INTERHEART病例对照研究[2]及相关指南[3]均将冠心病合并糖尿病患者列为高危患者。此类高危患者如何有效控制血糖水平将直接影响着患者的预后，目前国外及国内指南《中国2型糖尿病防治指南（2010年版）》中均将HbA1C<7.0%作为血糖控制目标或达标的重要标准[4-5]，虽然相关诊治指南在临床工作中得到了逐步地宣讲落实，但此类患者的血糖控制或达标情况仍不容乐观[6]。静息心率(RHR)作为一种临床最易获取的机体生理指标之一，近些年的诸多研究显示RHR增高可显著增加心血管疾病患者不良心血管事件及死亡的发生风险[7-8]，此外，有诸多学者亦提出了RHR增高能够引起机体产生胰岛素抵抗及糖耐量减低，导致糖尿病患病的风险[9]。相关指南及研究指出RHR是冠心病患者二级预防中重要的控制指标之一，RHR的高低则能对患者预后产生诸多不良影响[10-11]。目前国内尚缺乏关于HRH与老年冠心病合并糖尿病患者血糖达标情况的相关性的报道，因此，本研究在《老年冠心病及其危险因素防治现状调查》[6]的基础上，分析RHR控制水平与此类老年高危冠心病患者血糖控制情况的相关性，为提高临床冠心病二级预防的认知程度，改善此类高危患者的预后提供参考。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究作为《老年冠心病及其危险因素防治现状调查》[6]课题的后续部分，该课题纳入了2011年4~7月全国21个省市165家医院门诊就诊(其中二级医院12个，三级医院153个)的老年冠心病患者(≥60岁)7962例，本研究作为该课题的系列部分，本次研究最终纳入了符合条件的1336例老年冠心病合并糖尿病患者为研究对象，其中男838例，女498例；年龄60~99岁，平均年龄73.90岁。

1.1.1 入选标准 (1)年龄≥60岁；(2)冠心病的诊断符合卫生部全国医疗服务标准委员会2010年制定的《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》[12]；(3)合并糖尿病，糖尿病诊断标准参照1999年WHO糖尿病指南内容：空腹血糖(FPG)≥7.0 mmoL/L或餐后2 h血糖水平≥11.1 mmoL/L，或既往已被诊断为糖尿病者；(4)患者签署知情同意书并自愿接受相关实验室检查。

1.1.2 排除标准 严重的肝、肾功能障碍、心力衰竭、甲状腺亢进、呼吸衰竭、恶性肿瘤；自身免疫系统疾病及血液病、感染性疾病、精神障碍及认知功能障碍者、具有言语交流障碍者、房颤/房扑、起搏心律患者。

1.2 临床资料

本研究应用流行病学调查方法，设计统一的制式调查量表对纳入的患者的临床资料进行收集，主要的收集内容包括：(1)人口学特征：年龄、性病、民族、文化程度；(2)生理学指标：身高、体质量、腰围、体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(SDP)、静息心率(RHR)；(3)冠心病病程、糖尿病病程、吸烟史(≥1支/d，连续吸烟≥1年)，饮酒史(平均饮酒量≥50 g/d，连续饮酒≥1年)、中等强度的体育运动(30 min/d，5 d/周)；(4)合并基础病，是否接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)治疗；(5)目前药物治疗情况：冠心病药物治疗[阿司匹林、氯吡咯雷、β-受体阻滞剂、他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)]，糖尿病药物治疗(胰岛素、二甲双胍、磺脲类、α糖苷酶抑制剂等)；(6)空腹12 h以上的血糖相关指标如空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1C)。本次调查人员均经过专业培训的医师担任，采集的调查量表由各个地区的协作医院整理汇总后送至解放军总医院进行统一的数据统计。

1.3 RHR的测定方法

患者在受检当天入诊室后在安静环境下，休息10 min后，平卧位测量12导联心电图(ECG)，选择心电图中Ⅱ导联连续记录5个RR间期，计算RR的5个间期平均值作为本研究中的RHR值。按患者基线RHR水平以及参考文献[7-8, 13]将患者分为3组：Ⅰ组(RHR<70次/min，*n*=372)、Ⅱ组(RHR：70~79次/min，*n*=533)、Ⅲ组(RHR≥80次/min，*n*=431)。

1.4 测定标准

本研究中血脂异常诊断按照《2007年中国成人血脂异常防治指南》[14]中TC>6.22 mmol/L或TG≥2.26 mmol/L，或LDL-C>4.14 mmol/L或HDL-C<1.04 mmol/L，或正在服用降脂药物干预治疗。高血压诊断按照《中国高血压防治指南2010》[15]的相关诊断，患者既往具有高血压病史，目前正在服用降血压药物，虽然血压<140/90 mmHg，亦被诊断为高血压；或在未

用药物干预条件下，收缩压≥140 mmHg和(或)舒张压≥90 mmHg。

血糖达标标准：受试者均于受检当天清晨抽取空腹静脉血及OGTT2h的静脉血，测量患者血浆空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1C)；各个血标本均在各个医院生化科检测，血糖单位统一以mmol/L表示。按照美国糖尿病学会(ADA)[4]和《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》[5]中制定的HbA1C<7.0%为血糖达标目标值。

1.5 统计学方法

应用SPSSl9.0统计软件包进行统计学分析，正态分布的计量数据资料以均数±标准差表示，多组间比较采用单因素方差分析处理，两组组间比较采用LSD-t法；计数资料以率或者构成比表示，数据处理采用χ^2检验；利用Pearson直线相关及多元线性回归方程(Forward法，检验水准：$\alpha_{入}$=0.05，$\alpha_{出}$=0.10)分析RHR与患者血糖指标(FPG、2hPG、HbA1C)的相关性；不同RHR分组与患者血糖未达标的关系采用二分类非条件Logistic回归方程分析(Forward法，检验水准：$\alpha_{入}$=0.05，$\alpha_{出}$=0.10)，分析Ⅱ组、Ⅲ组相对Ⅰ组患者血糖未达标的风险值(OR)。

2 结果

2.1 RHR不同分组(Ⅰ组、Ⅱ组、Ⅲ组)患者基线资料的比较

3组患者在BMI、SBP、SDP、糖尿病病程、中等强度的体育运动、合并基础病(高血压、血脂异常)、FPG、2 hPG、应用他汀类药物、胰岛素等存在统计学差异(P<0.05)，其中Ⅲ组BMI、SBP、SDP高于Ⅰ组、Ⅱ组；Ⅲ组中等强度的体育运动患者的比例低于Ⅰ组；Ⅲ组糖尿病病程<5年患者的比例高于Ⅰ组；Ⅲ组高血压患者的比例高于Ⅰ组、Ⅱ组；Ⅲ组血脂异常患者的比例高于Ⅰ组；Ⅲ组及Ⅱ组FPG、2 hPG高于Ⅰ组；Ⅲ组及Ⅱ组应用他汀类药物的比例低于Ⅰ组；Ⅲ组应用胰岛素的比例高于Ⅰ组(表1)。

2.2 RHR不同分组患者在总体人群、男性、女性患者中的血糖达标情况比较

Ⅰ组、Ⅱ组、Ⅲ组患者在总体人群、男性、女性患者中HbA1c水平均存在统计学差异(F=15.436，24.270，12.340，P<0.05)，从Ⅰ组到Ⅲ组HbA1c水平依次增升高；3组患者亦在总体人群、男性、女性患者中的血糖达标率存在统计学差异(χ^2=13.471，6.752，6.522，P<0.05)，Ⅲ组的血糖达标率均低于Ⅰ组(表2)。

2.3 RHR与患者FPG、2 hPG、HbA1C的相关性分析

Pearson相关分析分析显示,RHR分别与FPG,2 hPG、HbA1C呈正相关(r=0.058，0.085，0.084，P<0.05)，以RHR为因变量，以年龄、民族、性别、BMI、腰围、SBP、SDP、文化程度、冠心病病程、糖尿病病程、吸烟及饮酒史、中等强度的体育运动；是否接受PCI治疗、高血压、血脂异常、FPG、2 hPG、HbA1C、各种治疗药物等为自变量，具体赋值方法见表3，利用多元线性回归方程得出RHR分别与FPG、2 hPG、HbA1C呈独立正相关(β=0.075，0.018，0.099，P<0.05，表3)。

2.4 RHR分组与患者血糖未达标关系的Logistic回归方程分析

分别以总体人群、男性、女性患者血糖是否达标为因变量(赋值方法：2=不达标，1=达标)，以年龄、民族(1=少数民族，2=汉族)、性别(总体人群，1=女，2=男)、BMI、腰围、SBP、SDP、文化程度(1=小学及以下，2=中学，3=高中及中专，4=大专及以上)、RHR(1=<70次/分，2=70~79次/分，3=≥80次/分)、冠心病病程(1=<5年，2=6~10年，3=>10年)、糖尿病病程(1=<5年，2=6~10年，3=>10年)、吸烟(1=不吸烟，2=吸烟)及饮酒史(1=不饮酒，2=饮酒)、是否进行中等强度体育运动(1=否，2=是)；是否接受PCI治疗(1=否，2=是)、合并高血压、血脂异常(1=否，2=是)、FPG、2 hPG、各种治疗药物(1=应用，2=不应用)为自变量，应用Logistic回归方程分析矫正混杂因素后得出：与RHR<70次/min比较，RHR≥80次/min在总体人群、男性、女性患者中血糖未达标的风险值(OR)分别为1.99(95%CI：1.23~2.37)、1.81(95%CI：1.17~2.77)、2.18(95%CI：1.12~3.74)(表4)。

3 讨论

诸多研究及相关指南均将冠心病合并糖尿病患者列为心血管病的高危患者，此类患者的二级预防目前受到临床医师的极大的关注，其中患者血糖水平控制如何则是二级预防的重要内容之一，血糖控制的好坏或达标与否的重要性对于冠心病患者预后来说不言而喻[16]。目前，HbAlC已被公认为评估糖尿病患者血糖控制情况以及血糖是否达标的金标准，ADA及国内指南《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》中均将<7.0%作为患者血糖达标的重要标准。然而此类高危患者的血糖控制情况却并不乐观，即使接受规范化二级预防治疗的患者，在控制患者的各种危险因素如控制血压、BMI、血脂、改善生活方式、积极的降糖治疗后血糖控制水平仍不甚满意[6, 17]，因此，诸多临床医师开始反思，除了加强对患者的传统危险因素及潜在因素的干预外，我们还需要干预哪些因素才能改善患者的达标率，改善患者的预后。静息心率(RHR)作为一种临床最易获取的机体生理指标之一，相较其他传统的危险因素，HRH亦是最容易被忽视的临床指标，既往的研究显示，RHR不仅增加了冠心病的死亡率[18]，亦能够引发糖尿病发病的风险[9]。目前国内尚缺乏大样本的关于RHR对老年冠心病合并糖尿病患者血糖达标情况影响的报道，HRH控

表1 RHR不同分组(Ⅰ组、Ⅱ组、Ⅲ组)患者一般临床资料的比较

Tab.1 General clinical data of patients with different RHR control levels

Index	Total (*n*=1336)	Group Ⅰ (*n*=372)	Group Ⅱ (*n*=533)	Group Ⅲ (*n*=431)	F/χ^2	*P*
Age (year)	73.90±7.99	74.52±8.13	74.00±8.10	73.25±7.71	0.747	0.474
Gender (*n*,%)					1.574	0.455
Male	838 (62.7)	237 (63.7)	341 (64.0)	260 (60.3)		
Female	498 (37.3)	135 (36.3)	192 (36.0)	171 (39.7)		
Nationality (*n*, %)					2.437	0.296
Han nationality	1304 (97.6)	367 (98.7)	518 (97.2)	419 (97.2)		
Minority	32 (2.4)	5 (1.3)	15 (2.8)	12 (2.8)		
BMI (kg/m^2)	24.97±4.01	24.77±3.98	24.68±3.01	25.53±4.42[ab]	6.797	0.001
Waistline (cm)	86.56±16.31	86.26±15.68	86.92±16.12	86.35±17.16	0.199	0.819
Education degree (*n*,%)					3.924	0.687
Primary school or below	266 (19.9)	73 (19.6)	105 (19.7)	88 (20.4)		
Junior high school	313 (23.4)	77 (20.7)	127 (23.8)	109 (25.3)		
High school or technical school	404 (30.2)	119 (32.0)	166 (31.1)	119 (27.6)		
College or above	353 (26.4)	103 (27.7)	135 (25.3)	115 (26.7)		
CAD course (*n*, %)					4.150	0.386
<5 years	695 (52.0)	192 (51.6)	269 (50.5)	234 (54.3)		
6-10 years	258 (19.3)	80 (21.5)	107 (20.1)	71 (16.5)		
>10 years	383 (28.7)	100 (26.9)	157 (29.5)	126 (29.2)		
DM course (year) (*n*,%)					31.775	<0.001
<5 years	534 (40.0)	134 (36.0)	212 (39.8)	188 (43.6)		
6-10 years	362 (27.1)	80 (21.5)	177 (33.2)	105 (24.4)		
>10 years	440 (32.9)	158 (42.5)	144 (27.0)	138 (32.0)		
SBP (mmHg)	136.63±18.38	132.45±16.41	136.72±18.55[a]	140.11±19.07[ab]	18.475	<0.001
SBP (mmHg)	79.73±13.25	74.79±11.30	78.83±11.44[a]	85.10±14.91[ab]	68.956	<0.001
Smoking (*n*,%)	883 (66.1)	244 (65.6)	354 (66.4)	285 (66.1)	0.067	0.967
Alcohol intake (*n*,%)	218 (16.3)	65 (17.5)	76 (14.3)	77 (17.9)	2.774	0.249
Moderate intensity sports (*n*,%)	598 (44.8)	181 (48.7)	244 (45.8)	173 (40.1)[a]	6.229	0.044
PCI therapy (*n*,%)	382 (28.6)	123 (33.1)	147 (27.6)	112 (26.0)	5.346	0.069
Hypertension (*n*,%)	1029 (77.0)	277 (74.5)	399 (74.9)	353 (81.9)[ab]	8.586	0.014
Dyslipidemia (*n*,%)	671 (50.2)	166 (44.6)	273 (51.2)	232 (53.8)[a]	7.118	0029
FPG (mmol/L)	7.57±2.81	7.12±2.68	7.72±2.63[a]	7.76±2.75[a]	7.144	0.001
2 hPG (mmol/L)	10.82±3.13	10.30±2.67	10.98±3.33[a]	11.05±3.22[a]	7.021	0.001
Drugs in CAD treatment (*n*,%)						
Aspirin	959 (71.8)	280 (75.3)	371 (69.6)	308 (71.5)	3.501	0.174
Clopidogrel	534 (40.0)	165 (44.4)	205 (38.5)	164 (38.1)	4.148	0.126
β-blocker	683 (51.1)	196 (52.7)	285 (53.5)	202 (46.9)	4.664	0.097
ACEI/ARB	810 (60.6)	228 (61.3)	335 (62.9)	247 (57.3)	3.162	0.206
Statins	900 (67.4)	277 (74.5)	347 (65.1)[a]	276 (64.0)[a]	11.935	0.003
Drugs in DM treatment (*n*,%)						
Melbine	685 (51.3)	162 (43.6)	247 (46.3)	212 (39.5)	5.186	0.075
α-glycosidic enzyme inhibition	606 (45.4)	193 (42.7)	242 (37.8)	171 (39.7)	2.709	0.258
Insulin	594 (44.5)	145 (39.0)	236 (44.3)	213 (49.4)[a]	8.828	0.012
Sulfonylureas	425 (31.8)	109 (29.3)	183 (34.3)	133 (30.9)	2.825	0.244

CAD: coronary artery disease; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; FPG: Fasting blood glucose; 2 hPG: 2 h plasma glucose; ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: Angiotensin receptor blocker; β-blocker: β-adrenergic blocker; [a]$P<0.05$ *vs* group Ⅰ; [b]$P<0.05$ *vs* group Ⅱ.

制水平如何是否能够影响患者的血糖达标率？这个问题值得临床关注。

本研究结果显示，Ⅰ组、Ⅱ组、Ⅲ组患者FPG、2 hPG、HbA1C水平均存在统计学差异，从Ⅰ组到Ⅲ组依次增升高，3组患者在总体人群、男性、女性患者中的血糖达标率存在统计学差异（$P<0.05$），从Ⅰ组到Ⅲ组逐渐降低，这些结果提示了RHR越高，患者血糖水平越高，且血糖控制情况越差。经过Pearson相关分析显示，RHR

表2 RHR不同分组患者在总体人群、男性、女性患者中的血糖达标情况比较

Tab.2 Comparison of blood glucose control rate in the total, male, and female patients with different RHR levels

Group	Total		Male		Female	
	HbA1c (%)	HbA1C%<7%	HbA1c (%)	HbA1C%<7%	HbA1c (%)	HbA1C%<7%
Ⅰ (*n*=372)	6.91±1.26	207 (55.6)	6.86±1.24	137 (57.8)	6.96±1.28	70(51.9)
Ⅱ (*n*=533)	7.30±1.90[a]	256 (48.0)	7.26±2.21[a]	175 (51.3)	7.33±1.23[a]	81(42.2)
Ⅲ (*n*=431)	7.68±2.34[ab]	184 (42.7)[a]	7.87±2.46[ab]	120 (46.1)[a]	7.39±1.46[a]	64(37.4)[a]
F/χ^2	15.436	13.471	24.270	6.752	12.340	6.522
P	<0.001	0.001	<0.001	0.034	<0.001	0.038

[a]*P*<0.05 *vs* group Ⅰ; [b]*P*<0.05 *vs* group Ⅱ.

表3 RHR与患者FPG、2 hPG、HbA1C的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis of RHR with FPG, 2 hPG, and $HbA1_C$

Index	Pearson correlation Analysis		Multiple linear regression equation				
	r	*P*	*β*	*SE*	*β*	*t*	*P*
2hPG	0.085	0.002	0.018	0.006	0.011	2.873	0.004
FPG	0.058	0.036	0.075	0.035	0.065	2.118	0.034
$HbA1_C$	0.084	0.002	0.099	0.020	0.142	4.896	<0.001

Multiple linear regression equation: adjusted for age, nationality, Gender, BMI, aistline, SBP、SDP, education degree, CAD course, DM course, smoking, alcohol intake, moderate intensity sports, PCI therapy, hypertension dyslipidemia, and drugs used.

表4 不同RHR分组与患者血糖未达标关系的Logistic回归方程分析

Tab.4 Logistic regression analysis of the correlation between RHR control level with blood glucose control failure

	Total		Male		Female	
	OR (95%CI)	*P*	OR (95%CI)	*P*	OR (95%CI)	*P*
Model 1						
Ⅰ	1	-	1	-	1	-
Ⅱ	1.36 (0.95-1.77)	0.053	1.30 (0.09-1.81)	0.124	1.48 (0.95-2.30)	0.084
Ⅲ	1.68 (1.27-2.23)	<0.001	1.60 (1.12-2.28)	0.009	1.80 (1.14-2.84)	0.012
Model 2						
Ⅰ	1	-	1	-	1	-
Ⅱ	1.69 (0.90-2.69)	0.063	1.50 (0.91-2.33)	0.092	1.82 (0.88-3.65)	0.102
Ⅲ	2.11 (1.32-3.45)	0.002	1.83 (1.21-2.45)	<0.001	2.35 (1.12-3.79)	0.006
Model 3						
Ⅰ	1	-	1	-	1	-
Ⅱ	1.59 (0.86-2.59)	0.098	1.37 (0.97-2.15)	0.119	1.69 (0.94-3.60)	0.126
Ⅲ	1.99 (1.23-2.37)	<0.001	1.81 (1.17-2.77)	0.007	2.18 (1.12-3.74)	0.011

Model 1: Single factor analysis (unadjusted); Model 2: Adjusted for age, nationality, gender (total), BMI, aistline, SBP、SDP, education degree, CAD course, DM course, smoking, alcohol intake, moderate intensity sports, PCI therapy, hypertension dyslipidemia; Model 3: Adjusted for all drugs used.

分别与FPG、2 hPG、HbA1C呈正相关，这些结果提示了高水平RHR与血糖增高的相关性，但无法明确它们之间的因果关系。本研究中考虑到其他相关因素的对血糖指标的影响，通过多元线性回归分析矫正年龄、性别、BMI、血压、高血压、血脂异常、常用药物等诸多混杂因素后亦显示了RHR分别与FPG、2 hPG、HbA1C呈独立正相关（β=0.075，0.018，0.099，P<0.05），这些结果与Hillis等[19]报道基本一致，该学者报道了RHR增高不仅能够引起机体产生胰岛素抵抗及糖耐量减低，引起血糖指标异常，且与FPG、2hPG、HbA1C等呈正相关，亦能够增加2型糖尿病患者心血管并发症及死亡风险。但研究结果亦存在一定的问题，虽然RHR与以上血糖指标的相关性具有显著的统计学差异（P<0.001），但RHR与以上血糖指标的相关性系数较低，可能并不具有一定的临床意义，造成这种原因可能是由样本量过大所造成，本研究结果只是客观的阐述了分析结果，虽然相关系数较低，但是不能否认的是两者确实具有明确的相关性，这也与临床实际相符合，实际的临床工作中仍以参考患者病情为准。

在分析RHR对患者血糖达标情况的影响时，本研究结果显示，3组患者在总体人群、男性、女性患者中的血糖达标率存在统计学差异（P<0.05），从Ⅰ组到Ⅲ组依次降低，Ⅲ组达标率均低于Ⅰ组及Ⅱ组，但Ⅲ组低于Ⅰ组具有统计学差异，虽然Ⅲ组低于Ⅱ组，Ⅱ组低于Ⅰ组，但并未显示出统计学差异，因此本研究以Ⅲ组HRH水平（既HRH≥80次/min）为分界点在评估患者血糖达标情况中具有一定的临床意义，既往的相关文献亦提出了RHR≥80次/min能够显著增加患者的心脑血管事件风险，Saxena等[7]对53322例健康体检人群进行至少1年以上的随访研究中显示，体检时基线RHR≥80次/min的人群发生心血管疾病的风险，及全因死亡风险均显著高于RHR<60次/min的人群。黄宇玲等[20]在研究HRH对中老年人群颈动脉斑块稳定性的影响时，记录了4894例中老年健康体检者的HRH后发现，基线RHR≥80次/min的人群中不稳定性斑块的检测率显著增高，在经过Logistic回归方程矫正年龄，性别、血压、FPG、吸烟等因素后其风险值是RHR<60次/min人群的1.290倍（OR=1.290，95%CI：1.039~1.062），而不稳定性斑块的出现对日后脑梗死的发生产生不利影响。本研究正是基于以上文献报道将受试者基线RHR≥80次/min作为一个重要的分组依据来展开分析。本研究调查结果中亦考虑到相关危险因素如年龄、性别、血压、BMI、吸烟及饮酒史、体育运动、高血压、血脂异常等诸多因素对患者血糖达标情况的影响，经过多因素Logistic回归方程矫正以上诸多混杂因素后显示与RHR<70次/min组比较，RHR≥80次/min的患者在总体人群、男性、女性患者中血糖未达标OR值均显著增高（P<0.05），再进一步矫正如药物治疗的效应（如β-受体阻滞剂、他汀类药物、ACEI/ARB，以及诸多降糖药物对血糖的影响）后Logistic回归方程最终结果仍显示，RHR≥80次/min患者在总体人群、男性、女性患者中血糖未达标的发生风险值（OR）分别为1.97（95%CI：1.23~2.37）、1.81（95% CI：1.17~2.77）、2.18（95% CI：1.12~3.74）。这些结果提示了RHR增高与血糖控制不良呈独立正相关，在总体人群、男性、女性中RHR≥80次/min患者发生血糖不达标的风险是值分别是总体人群、男性、女性中RHR<70次/min患者的1.97、1.81、2.18倍，此类高危患者的RHR水平增快可显著增加患者血糖不达标的发生风险，不利于患者的预后。因此，临床中对此类高危冠心病患者进行的二级预防工作中，除了关注传统的危险因素外，还需要重视对RHR的控制，以利于患者血糖达标率的提高，改善患者的预后。此外，对于如何评估此类患者理想的心率切点，进而将其作为干预的靶点以指导二级预防的防治还需要进一步的研究。

RHR对血糖及血糖控制水平的影响的机制尚不完全明确，但相关研究显示了心率水平的高低是机体自主神经功能的一个重要指标[21]，心率增快是交感神经兴奋突出表现，而交感神经活性增加亦能够导致机体的慢性及急性的胰岛素抵抗，同时交感神经兴奋亦能够作用机体的骨骼肌、肝脏等，使其储存的血糖分解加速，导致外周血血糖浓度显著增高[22]。此外Mahfoud等[23]曾利用去肾脏交感神经手术，降低患者交感神经兴奋程度后，显著的改善了患者的胰岛素敏感性以及糖代谢的异常状态。以上研究亦说明了心率增快影响血糖及其控制情况的主要机制是交感神经的兴奋；本研究结果中亦显示了不同RHR组患者在BMI、SBP、SDP、合并基础病（高血压、血脂异常）等方面存在统计学差异，RHR较高的患者血压、BMI水平较高，合并高血压及血脂异常的比例亦较高，这与相关文献报道的基本一致[24-26]，RHR增高导致的交感神经兴奋，不仅引起内分泌系统紊乱（血脂及肥胖），还导致去甲肾上腺素分泌增加及肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）活性增加，使得动脉血管收缩，血压增高。

综上所述，RHR与门诊老年冠心病合并糖尿病患者血糖指标及血糖达标率呈正相关，RHR增高增加了此类高危患者血糖不达标率的风险，应当引起临床重视，临床应当积极控制此类高危患者的RHR水平，以提高患者血糖达标率，改善患者预后。本研究亦存在一定的局限性：（1）入选的病例主要以市级及以上医院为主，入选病例存在一定的城乡差异；纳入的患者排除了心力衰竭，但本研究中排除心衰的依据采用了临床症状体征，并结合心脏超声检查，在诊断方面可能存在一定的不足；（2）由于纳入研究的均为冠心病患者，此类患者且常合并多种基础病或危险因素，对于影响心率或血糖的治疗药物如β-受体阻滞剂、他汀类药物、ACEI/ARB等不能排除，国内外的此类研究中亦存在此类问题，国外

TNT[18]研究观察了稳定性心绞痛患者RHR与心脑血管不良事件发生的关系中，同样存在各种心血管疾病药物的干扰，但经过矫正此类混杂因素后均能显示出RHR增高起到的不良心血管事件作用。Bemelmans等[9]亦通过矫正诸如β-受体阻滞剂、利尿剂、钙离子拮抗剂等影响心率或血糖的药物后得出高RHR水平是新发糖尿病发生的独立危险因素；(3)该研究采用的是横断面调查方法，并非大型的随机对照临床试验，尚不能够全面深入反映RHR与此类患者血糖达标情况的因果关系，还需要做进行进一步的随访研究。

致谢：本研究由施维雅医药公司提供部分资金支持！

参加医院和主要研究者名单：卫生部北京医院(蓝明)；中国人民解放军总医院(戴华)；中国人民解放军空军总医院(罗惠兰)；中国医学科学院阜外心血病医院(罗彤)；首都医科大学附属北京友谊医院(马文英)；首都医科大学附属北京朝阳医院(陈瑾)；首都医科大学附属北京世纪坛医院(丁菊华)；首都医科大学附属北京安贞医院(李艳芳)；首都医科大学附属北京同仁医院(李莉)；首都医科大学附属宣武医院(孔强)；首都医科大学附属复兴医院(李玉梅)；首都医科大学附属北京天坛医院(郭文萃)；北京大学第一医院(崔文欣)；北京大学第三医院(陈少敏)；北京大学人民医院(陈琦玲)；北京协和医院(李红武)；北京市石景山医院(罗静)；上海市复旦大学附属华山医院(林佩娣)；上海交通大学附属第一人民医院(沙明磊)；上海市复旦大学附属中山医院(罗蔓)；上海市普陀区人民医院(范莉娟)；上海建工医院(陈小琴)；上海市第一人民医院分院(第四人民医院)(蒋英)；上海市同济大学附属上海东方医院(江华)；上海市复旦大学附属中山医院分院(隋铭华)}上海交通大学附属胸科医院(侯旭敏)；上海市同济大学附属第十人民医院(仓彦)；上海中医药大学附属曙光医院(蔡峥)；上海闸北区中心医院(陈斐)；上海市第二军医大学附属长征医院(崔海明)；上海市黄浦区中心医院(刘悦)；上海市第二军医大学附属长海医院(白洁)；上海交通大学附属瑞金医院(杜萱)；上海市同济大学附属同济医院(孔原)；同济大学附属第十人民医院(刘小雨)；广州市红十字会医院(陈思伟)；广州医学院第三附属医院(钟向红)；广州中医药大学第一附属医院(洪永敦)；广东省人民医院(李海杰)；广东医学院附属医院(冯德辉)；广州市番禺区人民医院(雷汉东)；广州第一人民医院(黄为民)；广州医学院第二附属医院(许博裳)；广东省中医院(陈艳波)；中山大学附属第一医院(何文)；中山大学附属第三医院(吴震)；中山大学附属第五医院(卫苓)；暨南大学附属第一医院(巫少荣)；南方医科大学珠江医院(刘宏)；浙江医院(符蓉)；浙江大学医学院附属第二医院(陈怀红)；杭州市中医院(何迎春)；浙江省中医院(王新华)；杭州师范大学附属医院(吴晓强)；杭州市萧山区第一人民医院(李建芳)；浙江大学医学院附属第一医院(吕雪英)；杭州市第一人民医院(龚剑华)；南京医科大学第一附属医院(郭妍)；南京医科大学附属鼓楼医院(杨立)；南京军区南京总医院(王磊)；南京医科大学附属南京第一医院(陈亮)；南京市东南大学附属中大医院(李艳志)；深圳市人民医院(李家清)；深圳市福田人民医院(李彩霞)；深圳市第二人民医院(王丹)；深圳市孙逸仙心血管医院(刘强)；北京大学深圳医院(徐静)；广西壮族自治区人民医院(吉庆伟)；广西医科大学第一附属医院(黄江南)；福建医科大学附属协和医院(陈硕琪)；福建省人民医院(陈丰)；福建医科大学附属第一医院(黄群英)；福建省级机关医院(王珑)；福州市中医院(郑平)；福建省立医院(徐亚平)；福州市第一医院(陈霖)；福州市第二医院(王颖)；南京军区福州总医院(倪敏)；福建中医药大学附属第二人民医院(贾雪莲)；福建省老年医院(林桂芳)；福建医科大学附属第二医院(林伟强)；长乐市医院(陈本町)；厦门市第一人民医院(陈津瀚)；厦门大学附属中山医院(劳华珍)；天津医科大学附属第二医院(王林)；天津市胸科医院(魏春明)；泰达国际心血管病医院(宋昱)；哈尔滨医科大学附属第一医院(雷赣梧)；哈尔滨医科大学附属第二医院(姜礼红)；哈尔滨医科大学附属第四医院(刘旭华)；中国医科大学附属第一医院(程颖)；沈阳市第四人民医院(高宪)；沈阳军区总医院刘(剑立)；华中科技大学同济医学院附属同济医院(郭小梅)；武汉市中心医院(樊怡)；湖北省十堰市太和医院(黄小飞)；湖北省东风汽车公司总医院(李亚新)；武汉大学中南医院(曹萍)；武汉亚洲心脏病医院(陈俊)；武汉大学人民医院(汪福良)；武汉市第一医院(黄婷)；华中科技大学同济医学院附属协和医院(成蓓)；湖南省马王堆医院(陈汉娜)；长沙市第三医院(程洁)；中南大学湘雅医院(陈英)；中南大学湘雅二医院(李丹)；四川大学华西临床医学院(戴宏勋)；四川I省人民医院(傅旭)；成都市第三人民医院(戴枚)；中国人民解放军成都军区总医院(王炜)；四川大学华西医院老年病科(张新军)；重庆医科大学附属第二医院(耿全胜)；第三军医大学第二附属医院(崔斌)；第三军医大学第三附属医院(舒娴)；第三军医大学第一附属医院(罗圣霖)；重庆医科大学附属第一医院(邓辉胜)；西安交通大学医学院第一附属医院(白玲)；第四军医大学西京医院(郭文怡)；昆明市中医医院(曹颖颖)；云南省第一人民医院华一民(张建萍)；云南省第三人民医院(黄伟)；成都军区昆明总医院(华丕虹)；昆明医学院第一附属医院(白松)；昆明市延安医院(邓洁)；昆明市第一人民医院(刘云兰)；江西省人民医院(曹平良)；安徽医科大学第一附属医院(陈大年)；安徽省立医院(陈莉)；山东大学齐鲁医院(陈焕芹)；山东省立医院(李晓东)；山东中医药大学第二附属医院(杜家明)；山东省千佛山医院(陈少华)；山东大学附属济南市中心医院(蔡悦)；青岛大学医学院附属医院(郭宗君)；河南省人民医院(韩跃刚)；郑州市中心医院(程辉)；郑州大学第一附属医院(贾玲)；海南省人民医院(李伟)；佛山市第一人民医院(胡晖)南海人民医院(黄景文)；佛山市顺德区第一人民医院(陈锐祥)；佛山市第二人民医院(甘树广)；中山市人民医院(李飞)；汕头中心医院(朱国宏)；汕头大学医学院第一附属医院(陈宋明)；江门市中心医院(陈基华)；清远人民医院(蔡凯)；玉溪市第一人民医院(周红坚)；惠州市中心人民医院(车雁芳)；东莞市人民医院(陈杭军)；瑞安市人民医院(黄雪融)；温州医学院附属第二医院(黄明远)；金华中心医院(贯连旺)；宁波市第一医院(吕建中)；苏州市立医院东区(过一敏)；江阴市人民医院(郭晓珍)；无锡市第二人民医院(陈亚萍)；无锡市人民医院(沈泓)；泰安市中心医院(初建华)；胜利油田中心医院(李庆辉)；宁夏医科大学附属医院心脏中心(杨锐英)；新疆维吾尔自治区人民医院(向红)；新疆维吾尔自治区中医医院(洪军)；新疆医科大学附属第一医院(周晓辉)；内蒙古自治区人民医院(高学文)。

参考文献:

[1] Hofsten DE, Logstrup BB, Moller JE, et al. Abnormal glucose metabolism in acute myocardial infarction influence on left ventricular function and prognosis[J]. JACC Cardio Imaging, 2009, 2(5): 592-9.

[2] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factots associated with myocardial infarction in 52 countries(the interheart study):case-control study[J]. Lancet, 2004, 364(3): 937-52.

[3] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines, and the American college of physicians, American association for thoracic surgery, preventive cardiovascular nurses association, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons[J]. Circulation, 2012, 126(25): U598-3097.

[4] The American Diabetes Association, the American Geriatrics Society. Diabetes in older adults: a consensus report diabetes care [J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(5): 2342-56.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南2010[J]. 中国糖尿病杂志, 2012(4): 20.

[6] 李小鹰, 王 林, 于普林, 等. 老年人冠心病治疗与二级预防现状调查[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(10): 909-14.

[7] Saxena A, Minton D, Lee DC, et al. Protective role of resting heart rate on All-Cause and cardiovascular disease mortality[J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(12): 1420-6.

[8] Davidovic G, Iric-Cupic V, Milanov S. Associated influence of hypertension and heart rate greater than 80 beats per minute on mortality rate in patients with anterior wall STEMI[J]. Int J Clin Exp Med, 2013, 6(5): 358-66.

[9] Bemelmans RH, Wassink AM, Van DY, et al. Risk of elevated resting heart rate on the development of type 2 diabetes in patients with clinically manifest vascular diseases[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(2): 717-25.

[10] Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2013, 34(38): 2949-3003.

[11] 李丹丹, 董 蔚, 陈韵岱, 等. 北京24家医院住院冠心病患者静息心率控制及β-受体阻滞剂使用状况[J]. 中华医学杂志(95): 2272-4.

[12] 卫生部医疗服务标准号业委员会. 冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准[M]. 北京: 中国标准出版社, 2010.

[13] Inoue T, Tokuyama K, Yoshi S, et al. Elevated resting heart rate is an Independent predictor of all-cause death and cardiovascular events in Japanese ambulatory hemodialysis patients[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(6): 938-44.

[14] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(18): 5-15.

[15] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2011, 3(5): 42-93.

[16] Berry C, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Coronary heart disease in patients with diabetes[J]. JACC, 2007, 49(3): 633-42.

[17] 朱 芸, 王 静, 鲍 燕, 等. 老年冠心病患者血压,血糖及血脂达标率的现状调查[J]. 中华医学杂志, 2011, 25(6): 1479-85.

[18] Ho JE, Bittner V, Demicco DA, et al. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (data from the treating to new targets [TNT] trial)[J]. Am J Cardiol, 2010, 105(7): 905-11.

[19] Hillis GS, Woodward M, Rodgers A, et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2012, 55(5): 1283-90.

[20] 黄宇玲, 王志军, 刘雪梅, 等. 中老年人群高静息心率对颈动脉斑块稳定性的影响[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(9): 2308-10.

[21] Whelton SP, Blankstein RM. Association of resting heart rate with carotid and aortic arterial stiffness:multi-ethnic study of atherosclemsis[J]. Hypertension, 2013, 62(3): 477-84.

[22] Zhang XL, Shu XO, Xiang YB, et al. Resting heart rate and risk of type 2 diabetes in women[J]. Int J Epidemiol, 2009, 18(10): 1501-5.

[23] Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study[J]. Circulation, 2011, 123(18): 1940-6.

[24] 向鸿鹄, 刘小雪, 董 岩, 等. 静息心率与代谢综合征的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(4): 230-2.

[25] Tjugen TB, Flaa A, Kjeldsen SE. High heart rate as predictor of essential hypertension: the hyperkinetic state, evidence of prediction of hypertension, and hemodynamic transition to full hypertension[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2009, 52(3): 20-5.

[26] Shigetoh Y, Adaehi H, Yanuigishi S, et al. Higher heart rate May predispose to obesity and diabetes mellitus:20-year prospective study in a general population[J]. Am J Hypertem, 2009, 22(4): 151-5.

(编辑:孙昌朋)